

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年2月21日 (21.02.2002)

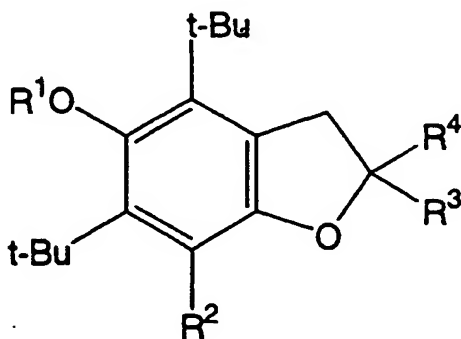
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/13819 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/343, 9/48, 47/44, C07D 307/79, A61P 9/10 (74) 代理人: 長谷川芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒104-0061 東京都中央区銀座二丁目6番12号 大倉本館 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/07053
- (22) 国際出願日: 2001年8月16日 (16.08.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-246956 2000年8月16日 (16.08.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 剛 (NAKA-MURA, Takeshi) [JP/JP]. 根本 馨 (NEMOTO, Kaoru) [JP/JP]. 山本 司 (YAMAMOTO, Tsukasa) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SEAMLESS SOFT CAPSULE PREPARATIONS CONTAINING DIHYDROBENZOFURAN DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ジヒドロベンゾフラン誘導体を含有するシームレスソフトカプセル製剤



(1)

(57) Abstract: Seamless soft capsule preparations characterized by containing dihydrobenzofuran derivatives of the general formula (1) [wherein R<sup>1</sup> is hydrogen or acyl; R<sup>2</sup> is hydrogen or lower alkyl; and R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> may be the same or different from each other and are each a member selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl and optionally substituted arylalkyl]. These capsule preparations enable the provision of pharmaceutical preparations which are satisfactorily protected from deterioration such as oxidation and thus excellent in stability.

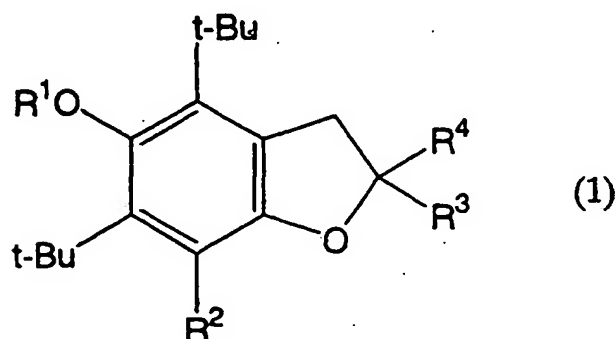
[続葉有]

WO 02/13819 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 (1)



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子またはアシル基を表し、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一または異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいアリールアルキル基からなる群より選ばれるいずれかを表す。)

で表されるジヒドロベンゾフラン誘導体を含むことを特徴とするシームレスソフトカプセル製剤を提供する。当該シームレスソフトカプセル製剤により、酸化等の劣化が十分に防止された安定性に優れた製剤を提供することが可能となる。

## 明細書

ジヒドロベンゾフラン誘導体を含むシームレスソフトカプセル製剤

### 技術分野

本発明は、ジヒドロベンゾフラン誘導体を含む製剤に関する。

### 5 背景技術

動脈硬化症は、心筋梗塞、脳卒中等に代表される虚血性疾患の主な原因となっている。このような動脈硬化症の発症の原因としては、血管壁において活性酸素がLDLコレステロールを脂質過酸化反応によって酸化し、その結果、細胞膜の破壊等が引き起こされることによると考えられている。従って、抗酸化作用または脂質過酸化抑制作用を有する化合物は、LDLの酸化的変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生を抑制することが可能であり、動脈硬化症の治療剤となる可能性がある。

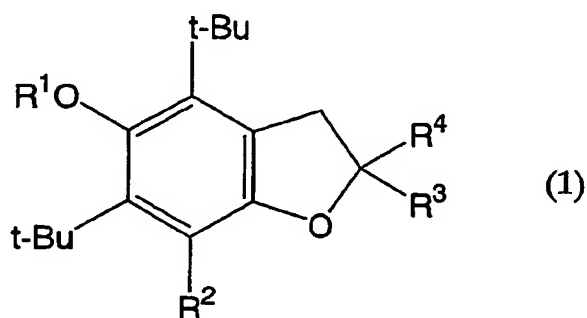
このような抗酸化剤の一つとして、ジヒドロベンゾフラン誘導体であるBO-653（4，6-ジターシャリーブチル-2，2-ジ-n-ペンチル-5-ヒドロキシ-2，3-ジヒドロベンゾフラン）が知られており、動脈硬化症等の治療への有用性が期待されている（WO94/08930号公報）。しかしながら、BO-653は酸化によって劣化しやすいという欠点があった。従って、このような酸化を防止し、安定性が維持された製剤を製造する方法が強く望まれていた。

### 発明の開示

20 本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、ジヒドロベンゾフラン誘導体を含む製剤であって、酸化等による劣化が十分に防止されて安定性に優れた製剤を提供することを目的とする。

25 本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、ジヒドロベンゾフラン誘導体をシームレスソフトカプセルに包含することにより、前記ジヒドロベンゾフラン誘導体の安定性が増強されることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明のシームレスソフトカプセル製剤は、一般式 (1)



- 5 (式中、 $R^1$ は水素原子またはアシル基を表し、 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を表し、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一または異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいアリールアルキル基からなる群より選ばれるいずれかを表す。)
- 10

で表される化合物を含有することを特徴とするシームレスソフトカプセル製剤である。

- また、本発明のシームレスソフトカプセル製剤においては、前記一般式 (1) で表されるジヒドロベンゾフラン誘導体が油脂に溶解された配合液として充填され
- 15 ていることが好ましい。

#### 図面の簡単な説明

図1は、BO-653の分解に及ぼす酸素の影響及び各種油脂中における安定性を比較した結果を示すグラフである。

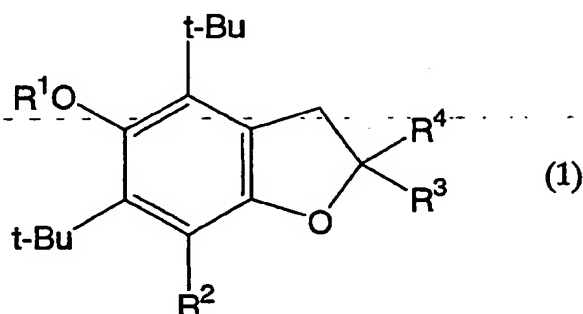
- 図2は、各種投与溶媒使用時における血漿中のBO-653濃度の推移を比較した結果を示すグラフである。
- 20

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。

本発明のシームレスソフトカプセル製剤は、

一般式 (1)



5

10

(式中、R<sup>1</sup>は水素原子またはアシル基を表し、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一または異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいアリールアルキル基からなる群より選ばれるいずれかを表す。)

で表される化合物を含有することを特徴とするシームレスソフトカプセル製剤である。

15

まず、本発明にかかる一般式 (1) で表されるジヒドロベンゾフラン構造を有する化合物について説明する。

上記一般式 (1) において、R<sup>1</sup>は水素原子またはアシル基を表す。ここでアシル基としては、例えば、アセチル基、ホルミル基、プロピオニル基、ベンゾイル基またはベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

20

また、上記一般式 (1) において、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す。ここで低級アルキル基としては、例えば、炭素数 1～6 の直鎖または分枝鎖

状のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基等が挙げられる。

また、上記一般式(1)において、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一または異なっているもよく、水素原子、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアルケニル基、置換基を有しているもよいアルキニル基、置換基を有しているもよいアリール基及び置換基を有しているもよいアリールアルキル基からなる群より選ばれるいずれかを表す。

前記アルキル基としては、炭素数1~20の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。

また、前記アルケニル基としては、炭素数2~20の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましく、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキサニル基、フェルネシル基等が挙げられる。

さらに、前記アルキニル基とは、炭素数2~20の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましく、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基等が挙げられる。

また、前記アリール基とは、芳香族炭化水素から水素原子1個を除いた1価の置換基を意味し、フェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられる。また、前記アリール基としては、炭素数6~20のアリール基が好ましい。

また、前記アリールアルキル基とは、アルキル基に芳香族炭化水素が置換した、1価の置換基を意味し、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。前記アリールアルキル基としては、炭素数7~21のアリールアルキル基が好ましい。

前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基及びアリールアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、トリフルオロメチル基等からなる群より選ばれる1種以上の置換基によっ

て置換されていてもよい。

本発明にかかる一般式(1)で示されるジヒドロベンゾフラン構造を有する化合物は、例えばWO94/08930号公報に記載の公知の化合物であってもよく、例えば、2,4,6-トリターシャリーブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン、2,4,6-トリターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、5-ヒドロキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、5-ヒドロキシ-4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジメチル-7-プロピル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジエチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-プロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジフェニル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジベンジル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-i-プロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-ペンチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-オクチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフラン、2,2-ジイソアミル-4,6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジターシャリーブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジター

シャリーブチル-5-ヒドロキシ-2-オクチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランが挙げられ、中でも4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジ-n-ペンチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (BO-653) が好ましい。

- 5       本発明にかかる一般式(1)で示される化合物は、公知の方法で製造することが可能である。例えば、BO-653はWO94/08930号公報に記載の方法により製造できる。

- また、本発明にかかる一般式(1)で表されるジヒドロベンゾフラン誘導体は、油脂に溶解した状態でシームレスソフトカプセルに充填されることが好ましい。
- 10       このように前記ジヒドロベンゾフラン誘導体が油脂に溶解した状態でシームレスソフトカプセルに充填されることによって、前記ジヒドロベンゾフラン誘導体の体内における吸収性が増加する傾向にある。

- ここで、油脂としては、例えば、植物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド(以下、MCTという。)、トリカプリリン、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レシチン等が挙げられ、中でも植物油が好ましい。前記植物油としては、例えば、大豆油、紅花油、サンフラワー油、コーン油、綿実油、ゴマ油、菜種油、落花生油、オリーブ油等のような不飽和脂肪酸を主構成脂肪酸とする植物油が好ましく、中
- 15       でも大豆油がより好ましい。ここで、前記不飽和脂肪酸とは、脂肪酸分子中に二重結合を1つ以上有する脂肪酸をいい、例えば、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等が挙げられる。また、前記主構成脂肪酸とは、全構成脂肪酸のうち50重量%以上を占めることを意味する。前記大豆油とは、大豆の種子から得られる油脂を意味し、例えば、大豆の種子の圧搾または溶媒抽出により得ることができる。このような大豆の種子の圧搾方法としては、冷圧、温圧等が挙げられる。また、大豆の種子の溶媒抽出に用いられる溶媒としては、油脂を抽出可能な溶媒で
- 20       あれば特に制限はないが、例えば、ヘキサンが挙げられる。
- 25

      なお、本発明のシームレスソフトカプセルにおいて、前記ジヒドロベンゾフラ



ンの配合割合は、製剤化が可能な限り特に制限はないが、2～90重量%の割合で配合液中に含まれることが好ましい。また、前記油脂の配合割合は、製剤化が可能な限り特に制限はないが、10～98重量%の割合で配合液中に含まれることが好ましい。

5 次に、本発明のシームレスソフトカプセルについて説明する。

まず、ソフトカプセルとは、ゼラチンを主成分とする皮膜に、薬物を溶解した配合液を封入したものをいう。一般にカプセルはハードカプセルとソフトカプセルに大別できる。前記ハードカプセルが主に粉末または顆粒を充填するものであるのに対して、前記ソフトカプセルは、油脂、油脂と粉末の混合物等を充填することが可能であり、液状の薬物または油脂に溶解した薬物の充填にはソフトカプセルを用いる必要がある。

前記ソフトカプセルを、例えば、液中滴下法、気中滴下法などの滴下式製法により、皮膜に継ぎ目（シーム）を有さないソフトカプセルを製造することが可能であり、このようなソフトカプセルをシームレスソフトカプセルという。シームレスソフトカプセルは前記ソフトカプセルの皮膜にシームが存在しないため、充填された薬物が漏出するおそれが少ない。

本発明にかかるシームレスソフトカプセルの皮膜成分は、ゼラチン及び可塑剤等からなる。前記ゼラチンとしては、例えば、牛、豚などの動物由来のゼラチンを用いることができる。また、前記ゼラチンの性状としては、アルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、化学修飾ゼラチン等が挙げられ、これらは単独で用いてもよく、混合して用いてもよい。ここで、アルカリ処理ゼラチンとは、ゼラチンの原料であるコラーゲン、オsein等を石灰液等のアルカリ性物質にて加水分解し抽出したゼラチンであり、酸処理ゼラチンはコラーゲンを希塩酸、希硫酸等の酸性物質にて加水分解したゼラチンである。また、化学修飾ゼラチンとしては、その修飾様式は特に限定されないが、ゼラチンのアミノ基とコハク酸、フタル酸、酢酸等の物質を反応させて製造したものが一般的に用いられる。この場合、化学

修飾ゼラチンに用いるゼラチンはアルカリ処理ゼラチンでも酸処理ゼラチンであってもよい。

5 前記可塑剤としては、例えば、グリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、蔗糖、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、ポリエチレングリコール類（分子量400～6000）等が挙げられるが、中でもグリセリンまたはソルビトールが好ましい。

10 このように前記可塑剤としてグリセリンを用いる場合のゼラチンとグリセリンとの配合の割合は、ゼラチン100重量部に対してグリセリン5～50重量部であることが好ましく、グリセリン10～45重量部であることがより好ましい。グリセリンの配合量が前記下限未満の場合はシームレスソフトカプセルが割れる等の破損が発生し易くなる傾向にあり、前記上限を超えた場合はシームレスソフトカプセル皮膜の強度が低下したり、酸素透過性が高まる傾向にある。

15 また、前記可塑剤としてソルビトールを用いる場合のゼラチンとソルビトールとの配合の割合は、ゼラチン100重量部に対してソルビトール2.5～15重量部であることが好ましく、ソルビトール5～10重量部であることがより好ましい。ソルビトールの配合量が前記下限未満の場合はシームレスソフトカプセルが割れる等の破損が発生し易くなる傾向にあり、前記上限を超えた場合はシームレスソフトカプセル皮膜の強度が低下したり、酸素透過性が高まる傾向にある。

20 また、前記シームレスソフトカプセルの皮膜は、100 $\mu$ m～900 $\mu$ mであることが好ましく、150 $\mu$ m～800 $\mu$ mであることがより好ましい。皮膜が前記下限未満の場合は酸素透過や内溶液の液漏れが生じやすくなる傾向にあり、前記上限を超えた場合は充填物質の充填量が制限されたり、シームレスソフトシームレスソフトカプセルの崩壊時間が遅延する傾向にある。

25 次に、本発明のシームレスソフトカプセル製剤の製造方法について説明する。本発明のシームレスソフトカプセル製剤は公知の方法により製造可能であり、市販のスフェレックス（フロイント産業社製）等のシームレスカプセル充填機を

用いて製造することが可能である。すなわち、前記製剤は、例えば、充填液の調製工程、カプセル皮膜の調製工程、シームレスソフトカプセルの形成工程、乾燥工程を経て製造される。

5 前記充填液の調製工程は、薬物と油脂を配合する工程であり、薬物と油脂を所望の割合で配合すればよい。

また、前記カプセル皮膜の調製工程はゼラチンと可塑剤等を配合する工程であり、ゼラチンと可塑剤等を所望の割合で配合すればよいが、可塑剤にグリセリンを用いる場合は、ゼラチンとグリセリンとの配合の割合は重量比でゼラチンが100に対しグリセリン5～50であることが好ましく、可塑剤にソルビトールを用いる場合は、ゼラチンとソルビトールとの配合の割合は重量比でゼラチンが100に対しソルビトールが2.5～15であることが好ましい。前記ゼラチン及び可塑剤はいずれも市販のものを使用することができる。

シームレスソフトカプセルの形成工程は前述のように、例えば、液中滴下法、気中滴下法などの滴下式製法により行うことができる。液中滴下法では、同芯多重ノズルから液状の充填物質とその外周を被う液状の皮膜物質からなる同芯円柱状の併合流が連続的に流出され、併合流をその先端から順次寸断することによって液滴を形成し、この液滴を硬化液と接触させて硬化させることによって充填物質を皮膜物質で被覆してなるシームレスソフトカプセルが形成される。また、気中滴下法では、同心多重ノズルから皮膜物質と充填物質を吐出させ、液滴を空中で形成し、液体中に落下させて硬化することによって充填物質を皮膜物質で被覆してなるシームレスソフトカプセルが形成される。

また、前記乾燥工程は、シームレスソフトカプセルの形成工程で形成されたシームレスソフトカプセルを、例えば、相対空気湿度約30～60%、気温約25℃に調節された空気中で乾燥する工程である。

25 これらの工程を経ることによって本発明のシームレスソフトカプセル製剤を製造することが可能となり、前記シームレスソフトカプセルに含有されるジヒドロ

ベンゾフラン誘導体が酸化されることなく、安定性の高い製剤の製造が可能となる。

# [実施例]

以下、実施例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

## [各種の油脂中でのBO-653の安定性試験]

BO-653 (4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-ペンチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン) の分解に及ぼす酸素の影響及び各種油脂中における安定性の試験を行った。BO-653を各種油脂 (大豆油 (和光純薬工業製)、オリーブ油 (和光純薬工業製)、MCT (ODO-C:日清製油製)、トリカプリリン (和光純薬工業製)、リノール酸 (日本油脂製)) に50重量%の割合で溶解させた溶液70mgを容量が5ccのガラス瓶に入れたサンプルと、35mgのBO-653を容量5ccのガラス瓶に入れたサンプルをそれぞれ調製した。各サンプル瓶のヘッドスペースをアルゴン置換後密栓した場合とアルゴン置換しないで密栓した場合で、80℃、17時間の加速試験を行い、試験後のBO-653の含量をHPLC法により測定し、残存率を求めた。分析条件を表1に示す。

表1

|       |  |
|-------|--|
| カラム   | DEVELOSil ODS-HG-5,250mm×4.6mm I.D.<br>(野村化学製) |
| 移動相   | アセトニトリル・2-プロパノール・水<br>(800:120:80)             |
| 流速    | 1mL/min  |
| カラム温度 | 室温   |
| 検出波長  | 300nm  |

また、得られた試験結果を図1に示す。アルゴン置換時 (酸素非存在下) では

BO-653単独を含めいずれの基剤中においても残存率の低下が殆ど認められず、BO-653をいずれの油脂に溶解しても安定であることが明らかとなった。一方、非アルゴン置換時（酸素存在下）ではBO-653の安定性が油脂間で異なり、大豆油を使用した場合にBO-653単独の場合に比べ高い安定性を示した。しかしながら、非アルゴン置換時はアルゴン置換時と比較して、いずれのサンプルにおいても残存率が低く、製剤化には何らかの密閉手段が必要であることが示唆された。

[各種処方でのBO-653の吸収性試験]

投与溶媒が異なる3種の処方によるBO-653の吸収性を比較するための試験を行った。表2に用いたサンプルの組成を示す。

表2

|       |  |
|-------|--|
| サンプル1 | BO-653を大豆油（和光純薬工業製）に25mg/mLとなるように溶解した溶液                |
| サンプル2 | BO-653をMCT（日清製油製）に25mg/mLとなるように溶解した溶液                  |
| サンプル3 | BO-653を3%アラビアゴム水溶液に25mg/mLとなるように溶解した溶液（アラビアゴム：和光純薬工業製） |

絶食させた8週齢（270-300g）のSD系雄性ラットを、一群の個体数を4として表2のサンプルを胃ゾンデを用いて経口投与した。ここで、投与量はBO-653を50mg/kgとなるようにそれぞれのサンプルの投与を行った。一定時間経過後に尾静脈より採血し、血漿を分離後、血漿中のBO-653濃度をHPLC法により測定した。分析条件を表3に示す。

表 3

|       |                                    |
|-------|------------------------------------|
| カラム   | TSK-gel ODS-80Ts, 2.0×150mm (東ソー製) |
| 移動相   | メタノール・水 (95 : 5)                   |
| 流速    | 200 $\mu$ L/min                    |
| カラム温度 | 室温                                 |
| 検出波長  | 300 nm                             |

また、試験結果を表 4 及び図 2 に示す。なお、表 4 において数値は平均値±標準偏差であり、 $n=4$  として計算した。また、表 4 に示す  $C_{max}$  は最高血中濃度を表し、 $AUC_{0-48h}$  は投与後 0～48 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積を表す。

表 4

| サンプル   | $C_{max}$<br>( $\mu$ g/mL) | $AUC_{0-48h}$<br>( $\mu$ g·h/mL) |
|--------|----------------------------|----------------------------------|
| サンプル 1 | 6.1±3.5                    | 44.6±15.7                        |
| サンプル 2 | 2.1±0.5                    | 10.6±4.3                         |
| サンプル 3 | 2.2±0.3                    | 23.2±7.3                         |

表 4 から明らかなように、サンプル 1 である大豆油を用いた場合に最も高い血中濃度推移を示し、 $AUC_{0-48h}$  はサンプル 2 に比べ約 4 倍、サンプル 3 に比べ約 2 倍の高値を示した。また、サンプル 1 は  $C_{max}$  においてもサンプル 2 及びサンプル 3 の約 3 倍の高値を示した。

#### 実施例 1 (BO-653 10 mg 含有シームレスカプセル製剤の製造)

BO-653 10 重量部と大豆油 (日局品：味の素製) 240 重量部を混合して充填液を調製した。これとは別に、アルカリ処理ゼラチン 56.25 重量部と D-ソルビトール (日局品：日研化成製) 6.25 重量部を精製水 160.7 重量部に溶解して皮膜液を調製した。

次に、シームレスカプセル充填機 (スフェレックス、フロイント産業社製) を用

いて、1カプセルあたりの充填液量及び皮膜重量がそれぞれ250mg及び62.5mgとなるように、充填液及び皮膜液の送液量を調製してカプセル充填を行った。カプセルの冷却液には中鎖脂肪酸トリグリセリド(ODO-C:日清製油製)を用いた。得られたカプセルは中鎖脂肪酸トリグリセリドに浸漬した状態で冷蔵庫にて一晩放置して皮膜を冷却・固化させたのち、エタノールに浸漬してカプセル表面に付着した中鎖脂肪酸トリグリセリドを洗浄し、タンブラー乾燥機で乾燥して本発明のシームレスカプセルを製造した。得られた球形カプセルの直径は8.54mm、総重量は311.7±3.2mgであった。膜厚は薄い部分が121μm、厚い部分が293μmであった。

10 **実施例2** (BO-653 100mg含有シームレスカプセル製剤の製造)

BO-653 100重量部と大豆油(日局品:味の素製)150重量部を混合して充填液を調製した。これとは別に、アルカリ処理ゼラチン56.25重量部とD-ソルビトール(日局品:日研化成製)6.25重量部を精製水160.7重量部に溶解して皮膜液を調製した。

15 次に、シームレスカプセル充填機(スフェレックス、フロイント産業社製)を用いて、1カプセルあたりの充填液量及び皮膜重量がそれぞれ250mg及び62.5mgとなるように、充填液及び皮膜液の送液量を調製してカプセル充填を行った。カプセルの冷却液には中鎖脂肪酸トリグリセリド(ODO-C:日清製油製)を用いた。得られたカプセルは中鎖脂肪酸トリグリセリドに浸漬した状態で冷蔵庫にて一晩放置して皮膜を冷却・固化させたのち、エタノールに浸漬してカプセル表面に付着した中鎖脂肪酸トリグリセリドを洗浄し、タンブラー乾燥機で乾燥して本発明のシームレスカプセルを製造した。得られた球形カプセルの直径は8.58mm、総重量は316.8±2.5mgであった。膜厚は薄い部分が152μm、厚い部分が245μmであった。

25 **実施例1及び2で製造したシームレスカプセルをそれぞれガラス瓶に詰め、蓋をしない状態で以下の保存条件にて保存し、カプセルの外観、崩壊時間及びBO**

— 653 含量(残存率)の経時変化を調べた。保存条件を以下に示す。

(保存条件 1)

保存温度：50℃—相対湿度約15%

保存期間：1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月

5

(保存条件 2)

保存温度及び湿度：40℃—相対湿度75%

保存期間：1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月

(保存条件 3)

保存温度及び湿度：25℃—相対湿度60%

10

保存期間：6ヶ月、12ヶ月。

得られた結果を表5～7に示す。なお、表5は、50℃—相対湿度約15%保存での安定性試験結果を示し、表6は、40℃—相対湿度75%保存での安定性試験結果を示し、表7は、25℃—相対湿度60%保存での安定性試験結果を示す。

15

表5

| 保存期間  |               | 開始時             | 1ヶ月             | 2ヶ月              | 3ヶ月             |
|-------|---------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| 実施例 1 | 外観            | 微黄色澄明           | 微黄色澄明           | 微黄色澄明            | 微黄色澄明           |
|       | 崩壊時間          | 5分16秒～<br>7分43秒 | 5分50秒～<br>8分47秒 | 7分29秒～<br>10分27秒 | 7分7秒～<br>10分31秒 |
|       | B0-653<br>残存率 | 100.0%          | 99.4%           | 99.1%            | 98.2%           |
| 実施例 2 | 外観            | 微黄色澄明           | 微黄色澄明           | 微黄色澄明            | 微黄色澄明           |
|       | 崩壊時間          | 5分3秒<br>7分27秒   | 6分30秒～<br>7分57秒 | 6分17秒～<br>8分22秒  | 6分4秒～<br>9分16秒  |
|       | B0-653<br>残存率 | 100.0%          | 101.1%          | 101.7%           | 100.7%          |



表 6

| 保存期間  |               | 開始時            | 1ヶ月            | 3ヶ月                 | 6ヶ月             |
|-------|---------------|----------------|----------------|---------------------|-----------------|
| 実施例 1 | 外観            | 微黄色澄明          | 微黄色澄明          | 微黄色澄明               | 微黄色澄明           |
|       | 崩壊時間          | 5分16秒～<br>7分43 | 6分11秒～<br>7分23 | 8分19秒<br>～<br>13分25 | 7分2秒～<br>15分12秒 |
|       | B0-653<br>残存率 | 100.0%         | 100.3%         | 99.3%               | 100.2%          |
| 実施例 2 | 外観            | 微黄色澄明          | 微黄色澄明          | 微黄色澄明               | 微黄色澄明           |
|       | 崩壊時間          | 5分3秒～<br>7分27秒 | 5分52秒～<br>7分7秒 | 5分30秒<br>～<br>7分4秒  | 5分8秒～<br>9分16秒  |
|       | B0-653<br>残存率 | 100.0%         | 101.6%         | 100.6%              | 102.2%          |

5 表 7

| 保存期間  |               | 開始時             | 6ヶ月             | 12ヶ月             |
|-------|---------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 実施例 1 | 外観            | 微黄色澄明           | 微黄色澄明           | 微黄色澄明            |
|       | 崩壊時間          | 5分16秒～<br>7分43秒 | 5分50秒～<br>8分47秒 | 7分47秒～<br>10分18秒 |
|       | B0-653<br>残存率 | 100.0%          | 101.5%          | 100.6%           |
| 実施例 2 | 外観            | 微黄色澄明           | 微黄色澄明           | 微黄色澄明            |
|       | 崩壊時間          | 5分3秒～<br>7分27秒  | 6分30秒～<br>7分57秒 | 5分57秒～<br>7分19秒  |
|       | B0-653<br>残存率 | 100.0%          | 100.8%          | 101.6%           |

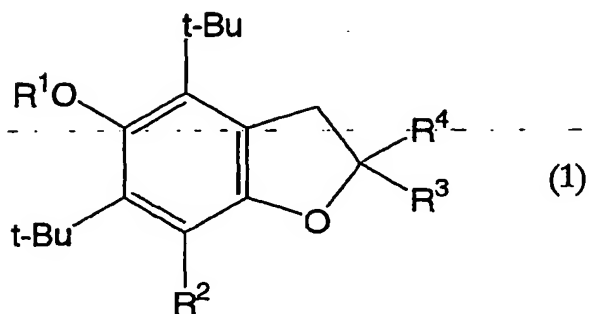
表5～7に示すように、B0-653をシームレスソフトカプセルに充填して製剤化した場合に、酸素に対するB0-653の安定性が著しく改善され、医薬品の一般的な保存条件である室温保存が可能となると同時に、長期間に亘る品質の確保が可能となった。

産業上の利用の可能性

以上説明したように、本発明のシームレスソフトカプセル製剤によれば、ジヒドロベンゾフラン誘導体を含有した製剤であって、酸化等による劣化が十分に防止されて安定性に優れた製剤を提供することが可能となる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



5

(式中、 $R^1$ は水素原子またはアシル基を表し、 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を表し、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一または異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいアリールアルキル基からなる群より選ばれるいずれかを表す。)

10

で表されるジヒドロベンゾフラン誘導体を含有することを特徴とするシームレスソフトカプセル製剤。

15

2. 前記一般式 (1) で表されるジヒドロベンゾフラン誘導体を油脂に溶解した配合液が充填されていることを特徴とする請求項 1 に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

20

3. 前記一般式 (1) で示されるジヒドロベンゾフラン誘導体が、4, 6-ジターシャリーブチル-2, 2-ジ- $n$ -ペンチル-5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランであることを特徴とする請求項 1 に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

4. 前記一般式(1)で示されるジヒドロベンゾフラン誘導体が、4,6-ジターシャリーブチル-2,2-ジ-n-ペンチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランであることを特徴とする請求項2に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

5 5. 前記油脂が、植物油であることを特徴とする請求項2または4に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

6. 前記植物油が、不飽和脂肪酸を主な構成脂肪酸とする植物油であることを特徴とする請求項5に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

10 7. 前記植物油が大豆油であることを特徴とする請求項5または6に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

8. 前記シームレスソフトカプセルが、該シームレスソフトカプセルの皮膜成分としてゼラチンと、グリセリン及びソルビトールからなる群より選ばれる少なくとも一種の可塑剤を含有することを特徴とする請求項1~7のうちのいずれか一項に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

15 9. 前記可塑剤がグリセリンであり、前記シームレスソフトカプセルの皮膜成分として前記グリセリンをゼラチン100重量部に対し5~50重量部の割合で含有することを特徴とする請求項8に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

20 10. 前記可塑剤がソルビトールであり、前記シームレスソフトカプセルの皮膜成分として前記ソルビトールをゼラチン100重量部に対し2.5~15重量部の割合で含有することを特徴とする請求項8に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

25 11. 前記シームレスソフトカプセルの皮膜の膜厚が100~900 $\mu$ mであることを特徴とする請求項1~10のうちのいずれか一項に記載のシームレスソフトカプセル製剤。

図1

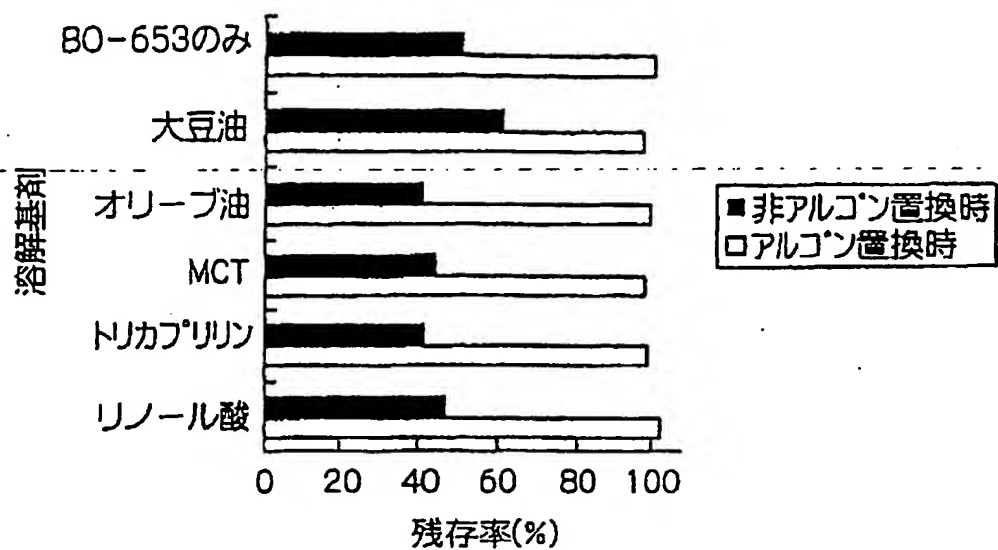
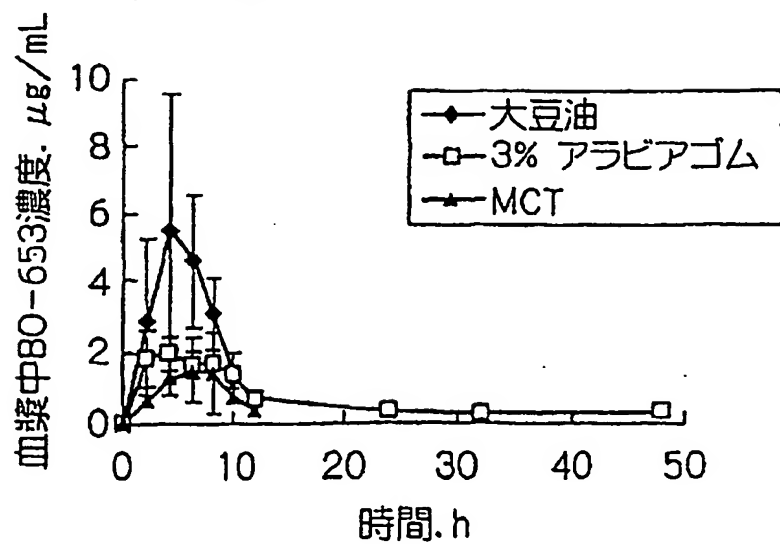


図2

(平均値 ± 標準偏差, n=4)



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07053

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, C07D307/79, A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44, C07D307/79, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) ---

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| PX        | WO 00/50029 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>31 August, 2000 (31.08.00),<br>Claims<br>& AU 2571400 A  | 1-11                  |
| Y         | JP 10-72458 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>17 March, 1998 (17.03.98),<br>Claims; working example 36; Par. Nos. [0051] to [0052],<br>[0173] to [0180]<br>& WO 97/49388 A1 & EP 950405 A1<br>& US 6133279 A1 & AU 2791897 A            | 1-11                  |
| Y<br>A    | JP 11-21238 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>26 January, 1999 (26.01.99),<br>working example 1; Par. Nos. [0020] to [0021], [0023]<br>& WO 98/50025 A1 & AU 7079798 A<br>& EP 982029 A1 & CN 1255058 T<br>& US 6156793 A & AU 729630 B | 1,3,8-11<br>2,4-7     |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 November, 2001 (08.11.01)

Date of mailing of the international search report  
20 November, 2001 (20.11.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07053

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y         | JP 59-88420 A (Teisan Seiyaku K.K.),<br>22 May, 1984 (22.05.84),<br>page 2, upper right column, line 1 to page 3, upper left<br>column, last line<br>(Family: none)   | 1-11                  |
| Y         | JP 59-172417 A (Nisshin Kagaku K.K.),<br>29 September, 1984 (29.09.84),<br>page 3, table 2<br>(Family: none)  | 8-10                  |
| A         | JP 6-206842 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>26 July, 1994 (26.07.94),<br>Claim 1; Par. No. [0120]<br>& WO 94/8930 A1 & EP 665208 A1<br>& CN 1112115 A & US 5574178 A1<br>& US 5606089 A1 & US 5663373 A1<br>& SG 49937 A & AT 175658 T<br>& ES 2128440 T & GR 3029810 T<br>& DK 665208 T & DE 69323090 T<br>& KR 247213 B & AU 6241894 A<br>& DE 69323090 D | 1-11                  |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44. C07D307/79, A61P9/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/343, 9/48, 47/44. C07D307/79, A61P9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996

日本国公開実用新案公報 1971-2001

日本国登録実用新案公報 1994-2001

日本国実用新案登録公報 1996-2001

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| P X             | WO 00/50029 A1 (中外製薬株式会社) 31.8月.2000 (31.08.00)<br>【特許請求の範囲】<br>&AU 2571400 A   | 1-11             |
| Y               | JP 10-72458 A (中外製薬株式会社) 17.3月.1998 (17.03.98)<br>【特許請求の範囲】、【実施例36】、【0051】 - 【0052】、【0173】 -<br>【0180】<br>&WO 97/49388 A1&EP 950405 A1&US 6133279 A1&AU 2791897 A | 1-11             |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.11.01

国際調査報告の発送日

20.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榊原 貴子



4 C

9 4 4 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3451



| C (続き) 関連すると認められる文献 |  |                      |
|---------------------|--|----------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号     |
| Y<br>A              | JP 11-21238 A (中外製薬株式会社) 26.1月.1999 (26.01.99)<br>実施例1, 【0020】 - 【0021】, 【0023】<br>&WO 98/50025 A1&AU 7079798 A&EP 982029 A1&CN 1255058 T<br>&US 6156793 A&AU 729630 B   | 1, 3, 8-11<br>2, 4-7 |
| Y                   | JP 59-88420 A (帝三製薬株式会社) 22.5月.1984 (22.05.84)<br>第2頁上右欄第1行 - 第3頁上左欄最終行<br>(ファミリーなし)   | 1-11                 |
| Y                   | JP 59-172417 A (日清化学株式会社) 29.9月.1984 (29.09.84)<br>第3頁第2表<br>(ファミリーなし)   | 8-10                 |
| A                   | JP 6-206842 A (中外製薬株式会社) 26.7月.1994 (26.07.94)<br>請求項1, 【0120】<br>&WO 94/8930 A1&EP 665208 A1&CN 1112115 A&US 5574178 A1<br>&US 5606089 A1&US 5663373 A1&SG 49937 A&AT 175658 T<br>&ES 2128440 T&GR 3029810 T&DK 665208 T&DE 69323090 T<br>&KR 247213 B&AU 6241894 A&DE 69323090 D | 1-11                 |